

文章编号:1004 - 616X(2000)02 - 0124 - 03

TGF- β 信号系统与癌

单毓娟 综述,吴坤 审校

(哈尔滨医科大学公共卫生学院 黑龙江 哈尔滨 150001)

中图分类号:R318

文献标识码:A

转化生长因子 β s(Transforming growth factor β s, TGF- β s)是一大类调节细胞生长、分化的细胞因子。它通过一系列的级联式反应即 TGF- β s 信号系统来发挥生长抑制、促胞外基质形成、免疫抑制三大主要功能。本文将从 TGF- β s 的活化机制、TGF- β s 受体、TGF- β s 信号蛋白这些组成 TGF- β s 信号系统的重要成分来阐述其与癌的关系。

1 概述:

1.1 TGF- β s 结构

已发现 TGF- β s 有五种异构体,在人体只存在三种:TGF- β 1,2,3。三者结构上具有较高的同源性。通常细胞分泌的 TGF- β s 是无活性的,称为隐性 TGF- β s(Latent TGF- β)。已明确隐性 TGF- β 1 的结构,主要由三个亚单位构成¹:活性 TGF- β 1 (Active TGF- β 1)、原肽或隐性相关肽(Latent-associated peptide, LAP)、隐性 TGF- β 1 结合蛋白(latent TGF- β 1 binding protein, LTBP)。

1.2 TGF- β s 的激活机制

1.2.1 胞浆素酶(Plasmin)激活系统

参考文献:

- 1 Harvey NL, Kumar S. The role of caspases in apoptosis J. *Adv Biochem Eng Biotechnol*, 1998, 62:107 - 128.
- 2 Cohen GM. Caspases: the executioners of apoptosis J. *J Biol Chem*, 1997, 326(Pt1): 1 - 16.
- 3 Thornberry NA, Yuri L. Caspases: Enemies within J. *Science*, 1998, 281(8):1312 - 1316.
- 4 Thome M, Hofmann K, Burns K, et al. Identification of CARDIAC, a RIP-like kinase that associates with caspase-1 J. *Curr Biol*, 1998, 8(15): 885 - 888.
- 5 Ahmad M, Srinivasula SM, Hegde R, et al. Identification and characterization of murine caspase-14, a new member of the caspase family J. *Cancer Res*, 1998, 58(22):5201 - 5205.
- 6 Perter ME, Krammer PH. Mechanisms of CD95-mediated apoptosis J. *Curr Opin Immunol*, 1998, 10(5):545 - 551.
- 7 Tschopp J, Irmeler M, Thome M. Inhibition of fas death signals by FLIPs J. *Curr Opin Immunol*, 1998, 10(5):552 - 558.
- 8 Kataoka T, Schroter M, Hahne M. FLIP prevents apoptosis induced by death receptors but not by perforin/granzyme B, chemotherapeutic drugs, and gamma irradiation J. *J Immunol*, 1998, 161(8):3936 - 3942.
- 9 Enari M, Sakahira H, Yokoyama H, et al. A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD J. *Nature*, 1998, 391(6662):43 - 50.
- 10 Schulze OK, Ferrari D, Los M, et al. Apoptosis signaling by death receptors J. *Eur J Biochem*, 1998, 254(3):439 - 459.
- 11 Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: signaling and modulation J. *Science*, 1998, 281(5381):1305 - 1308.
- 12 Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis J. *Science*, 1998, 281(5381):1309 - 1312.
- 13 Hirsch T, Susin SA, Marzo I, et al. Mitochondrial permeability transition in apoptosis and necrosis J. *Cell Biol Toxicol*, 1998, 14(2):141 - 145.
- 14 Bradham CA, Qian T, Streetz K, et al. The mitochondrial permeability transition is required for tumor necrosis factor alpha-mediated apoptosis and cytochrome C release J. *Mol Cell Biol*, 1998, 18(11):6353 - 6364.
- 15 Susin SA, Lorenzo HK, Zamzami N, et al. Mitochondrial release of caspase-2 and -9 during the apoptotic process J. *J Exp Med*, 1999, 189(18):381 - 391.

收稿日期:1999-06-15;修订日期:1999-10-25

作者简介:单毓娟(1972-),女,辽宁省宽甸县人,助教,硕士,研究方向:食物中抗癌成分分子毒理学。

在至少三种体外细胞培养体系中均证明,胞浆素酶是 TGF- β 活化的主要原因。胞浆素酶可使掩盖 TGF- β 活性成分的 LAP 内的肽键断裂,释放活性 TGF- β 。TGF- β 活化是一个自我调节的过程²。尿激酶样胞浆素酶原激活因子(Urokinase-type plasminogen activator, u-PA)可使胞浆素酶原(Plasminogen)转化成胞浆素酶(Plasmin),后者激活隐性 TGF- β 。活化后的 TGF- β 作用于细胞自身,反过来调节细胞对 u-PA 的分泌活动—增加 u-PA 抑制子 PAI-1(Plasminogen-activator-inhibitor-1)的分泌,减少 u-PA 的分泌。这样形成的 PAI-1 又通过阻断胞浆素酶的生成,抑制了 TGF- β 的活化过程。也就是说,当有大量的 TGF- β 被胞浆素酶活化后,这些活性 TGF- β 就会启动 PAI-1,抑制 u-PA,继而抑制 TGF- β 的活化,维持 TGF- β 正常生理功能。

1.2.2 其它激活系统

学者们还研究了其它一些激活系统,如理化因素³、内毒素⁴、非胞浆素酶(包括组蛋白酶 D、凝血酶,弹性蛋白酶)激活系统^{5,6}等。近来两种血小板反应蛋白-1和-2即 TSP-1(Thrombospondin-1)和 TSP-2(Thrombospondin-2)诱发的非酶性激活引起人们关注。它们可能在 TGF- β 的活化机制中占有很重要的位置^{7,8}。

2 TGF- β 受体

近来 Gold⁹ 等人的研究表明,当 TGF- β 受体缺乏后即可引起细胞无限制的生长。后者又是癌症形成的重要特征。TGF- β 受体存在于所有细胞表面,是 TGF- β 和细胞间信息传递的重要媒介。研究发现只有三种受体即 TGF- β R₁、TGF- β R₂、TGF- β R₃ 与信号传递有关。Kleeff¹⁰ 等人认为 TGF- β 信号由 TGF- β R₁ 和 TGF- β R₂ 的杂二聚体作用启动,提示二者可能是信号传递受体。I型受体(糖蛋白)是由 853 个氨基酸组成的糖蛋白,具有特征性镶嵌结构¹¹。可作为 TGF- β 的胞外储存库,调节活性 TGF- β 与受体复合物间的接触。

3 Smads 蛋白与 TGF- β 信号系统

Smads 蛋白是最近发现的参与 TGF- β 超家族信号传递系统的细胞内传递因子。至今已发现八种,依次称为 Smad1,2,3,4,5,6,7,8;根据结构和功能的不同,又可将 Smads 分为三类:R-Smads,即受体激

活型 Smads,可被 TGF- β 型丝氨酸-苏氨酸激酶受体磷酸化,如 Smad1,2,3,5,8;Co-Smads 即通用载体型 Smads,它可与多种 R-Smads 结合,为信号传递所必需,如 Smad4;Anti-Smads 即抑制型 Smads,它可抑制 R-Smads 的磷酸化及其与 Co-Smads 的结合,对 TGF- β 信号传导起负调控作用¹²,如 Smad6,7。各种 Smads 均有配体特异体,Smad1 和 Smad5 主要传导骨形态形成蛋白(BMP, TGF- β 超家族的另一成员)信号,Smad2 和 Smad3 主要负责 TGF- β 信号传导作用¹³。当 TGF- β 活化后,相应受体激活,后者使 Smad2 和 Smad3 发生磷酸化而与 Smad4 结合成复合物,该复合物即携带 TGF- β 信号而进入细胞核内,激活靶基因来发挥抑制生长的作用。

Smad4 是迄今在哺乳动物中发现的唯一一种 Co-Smad,它可与多种 R-Smads 结合,在 TGF- β 信号系统中起着关键作用。研究表明 Smad4 是一种由肿瘤抑制基因编码的肿瘤抑制因子。Schwartz¹⁴ 等人在近半数的胰腺癌和少数的结肠癌、胆管癌中发现 Smad4 发生了突变。进一步的研究提示 TGF- β 介导的生长抑制作用的丧失主要是由 Smad4 的失活所致。Rodeck¹⁵ 等人的研究也证实,在上皮性癌变过程中,丧失 TGF- β 诱导的生长抑制作用,常与 TGF- β 依赖性 Smads 信号传导中断有关。这就是说,TGF- β 对癌细胞的抑制作用至少部分是通过 Smads 蛋白介导的。

4 TGF- β 与癌基因和抑癌基因

4.1 TGF- β 对癌基因 c-myc 的抑制作用

目前认为 TGF- β 对上皮细胞的抑制作用主要与抑制 c-myc 基因有关¹⁶。c-myc 基因是细胞癌基因的成员,在某些生长因子如 EGF(表皮生长因子)的作用下被活化,影响细胞的生长。c-myc 基因在细胞周期的 G₁ 期和 S 期均可保持较高的水平。TGF- β 主要是在 G₁ 期的晚期起作用。因此 c-myc 基因有可能成为 TGF- β 作用的靶。

进一步研究 TGF- β 1 抑制 c-myc 基因的机制,发现 TGF- β 1 阻断了 c-myc 基因转录的起始阶段¹⁶。在对人的 c-myc 基因启动子序列进行缺失分析后表明,TGF- β 1 主要是抑制 c-myc 基因转录起始阶段的一个调节位点“cis”。由此推断 TGF- β 1 抑制生长的机制可能是:TGF- β 1 合成了某个蛋白或对其进行了修饰作用,然后再与 c-myc 基因上的

“cis”位点相互作用,从而抑制 c - myc 基因的转录,最终抑制细胞生长。

4.2 肿瘤抑制基因参与 TGF - 1 对 c - myc 基因的调节

1990年,Pietenpol等人¹⁷将SV40和人乳头瘤病毒16、18型转入皮肤角质细胞后发现TGF - 1不再抑制细胞生长,而且也不能抑制c - myc mRNA的表达。后来发现这两种病毒编码的蛋白是与pRb结合在一起的。RB基因最初是从人视网膜母细胞瘤中分离而被命名的抑癌基因,其蛋白产物pRb在核内可抑制细胞分裂、增生。当它们结合在一起后,pRb即失活了。提示TGF - 1是以pRb的媒介发挥其生长抑制作用的。当将病毒编码蛋白的突变体导入角质细胞后,因其不能与pRb结合而不影响TGF - 1对角质细胞的抑制作用。以貂肺上皮细胞为体外研究模型,发现TGF - 1对pRb的含量无影响,说明TGF - 1并不影响pRb的合成;却发现TGF - 1可使pRb发生缓慢的去磷酸化(dephosphorylated)过程¹⁷。提示TGF - 1可能通过使pRb去磷酸化而发挥抑制生长的作用。

5 小结

TGF - s是对细胞起生长抑制作用的少数内源性因子之一,其作用机制广泛而复杂。目前认为逃逸TGF - s信号系统的抑制作用是癌症发生的主要原因。也就是说,保持TGF - s信号系统中各成员及其功能的完整性是细胞正常生长,发挥正常功能的重要前提。反之,若该系统紊乱乃至受损,将可能引起细胞无限制增生恶变成癌。

参考文献:

- 1 Lalage M, Anthony A, Bryan K, et al. Roles for transforming growth factors - beta in the genesis, prevention, and treatment. Kluwer Academic Publishers. 1991. 36 - 47.
- 2 Grainger DJ, Kirschenlohr HL, Metcalfe JC, et al. Proliferation of human smooth muscle cells promoted by lipoprotein (a) J. *Science*, 1993, 260:1655 - 8.
- 3 Barcellos-Hoff MH and Dix TA. Redox-mediated action of latent transforming growth factor - 1 J. *Mol Endocrinol*, 1996, 10: 1079 - 83.
- 4 Nunes I, Shapiro RL, Rifkin DB. Characterization of latent TGF

- beta activation by murine peritoneal macrophages J. *J Immunol*, 1995, 155:1450 - 9.
- 5 Nunes I, Kojima S, Rifkin DB. Effect of endogenously activated transforming growth factor - beta on growth and differentiation of retinoic acid-treated HL - 60 cells J. *Cancer Res*, 1996, 56:495 - 9.
- 6 Bizik J, Felnerova D, Grofova M, et al. Active transforming growth factor-beta in human melanoma cell line: no evidence for plasmid-related activation of latent TGF - beta J. *J Cell Biochem*, 1996, 62:113 - 22.
- 7 Schulfz-cherry S, Lawler J, Murphy-Ullrich JE. The type I receptor of thrombospondin 1 activate latent transforming growth factor - J. *J Bio Chem*, 1994, 269:26783 - 8.
- 8 Souchlitskiy S, Chambaz EM, Feige JJ. Thrombospondins selectively activate one of the two latent forms of transforming growth factor - present in adrenocortical cell-conditioned medium J. *Endocrinology*, 1995, 136:5118 - 26.
- 9 Gold LI, Parekh TV. Loss of growth regulation by transforming growth factor-beta in human cancers: studies on endometrial carcinoma J. *Semin Reprod Endocrinol*, 1999, 17(1)73 - 92.
- 10 Kleeff J, Maruyama H, Friess H, et al. Smad6 suppresses TGF-beta-induced growth inhibition COLO-357 pancreatic cancer cells and is overexpressed in pancreatic cancer J. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 255(2):268 - 73.
- 11 Lopez-Casillas F, Cheifetz S, Doody, et al. Structure and expression of the membrane proteoglycan betaglycan, a component of the TGF - beta receptor system J. *Cell*, 1991, 67:785 - 95.
- 12 Kawabata M and Miyazono K. Signal transduction of the TGF - beta superfamily by Smad proteins J. *J Biochem (Tokyo)*, 1999, 125(1):9 - 16.
- 13 Imamura T, Takase M, Nishihara A, et al Smad6 inhibits signalling by the TGF - beta superfamily J. *Nature*, 1997, 389 (6651):622 - 6.
- 14 Schwarte-Waldoff I, Klein S, Blass-Kampmann S. DPC4/ SMAD mediated tumor suppression of colon carcinoma cell is associated with reduced urokinase expression J. *Oncogene*, 1999, 18(20) 3152 - 8.
- 15 Rodeck U, Nishiyama T and Manviel A. Independent regulation of growth and SMAD - mediated transcription by transforming growth factor-beta in human melanoma cells J. *Cancer Res*, 1999;59(37):547 - 50.
- 16 Pietenpol JA, Holt JT, Stein RW, et al. Transforming growth factor - 1 suppression of c-myc gene transcription: role in inhibition of keratinocyte proliferation J. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87:3758 - 62.
- 17 Laiho M, DeCaprio JA, Ludlow JW, et al. Growth inhibition by TGF-beta linked to suppression of retinoblastoma protein phosphorylation J. *Cell*, 1990, 62:175 - 85.

消息

中国环境诱变剂学会(CEMS)已建立一个网站,Web site: <http://www.ibsfu.fudan.edu.cn/cems> 欢迎提供有关信息,请用英文稿并通过email给JLXUE@fudan.ac.cn